

Grażyna Samczewska¹, Aleksandra Ciałkowska-Rysz²¹Katedra Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi²Pracownia Medycyny Paliatywnej Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Badania porównawcze dostępności farmaceutycznej chlorowodorku i siarczanu morfiny z modelowych maści i hydrożeli

The comparative studies on the bioavailability of morphine hydrochloride and morphine sulphate in model ointments and hydrogels

Streszczenie

Wstęp. Badania doświadczalne i kliniczne wskazują na skuteczność analgetyczną stosowanych miejscowo preparatów zawierających morfinę. Podczas prób prowadzonych w ośrodku autorów niniejszej pracy ustalano optymalny skład podłoża stosowanych miejscowo preparatów zawierających siarczan (MS) i chlorowodorek (MCI) morfiny. Celem pracy było porównanie dostępności farmaceutycznej chlorowodorku i siarczanu morfiny z wytworzonych modelowych preparatów oraz określenie wpływu dodanych promotorów na szybkość wymiany na granicy faz.

Materiał i metody. Wykonano 8 modelowych podłoży maściowych zawierających eucerynę oraz zamiennie promotory przejścia przezskórnego (glicerynę, oksyetylenowaną lanolinę, monoetanolaminę, dietanoloaminę) oraz 5 podłoży hydrożelowych zawierających Carbopol. Podłoża posłużyły do wykonania maści i żeli z siarczanem i chlorowodorkiem morfiny. Zawartość wolnej morfiny w wytworzonych preparatach w przeliczeniu na jednostkę objętości była jednakowa. W otrzymanych substancjach określano: szybkość utraty lotnych składowych na granicy faz, wiskoelastyczność, lepkość, aktywność jonów wodorowych oraz oceniano szybkość dyfuzji chlorowodorku i siarczanu morfiny.

Wyniki. Badane preparaty hydrożelowe różnią się szybkością utraty lotnych składników (przede wszystkim wody). Wodne roztwory MCI i MS wprowadzone do odpowiednich podłoży zwiększają ich rozsmarowywalność. Hydrożele sporządzone na bazie Carbopolu 980 NF charakteryzują się większą wiskoelastycznością.

Wnioski. Rodzaj soli morfiny wpływa na wiskoelastyczność i lepkość modelowych maści. Preparaty z siarczanem morfiny charakteryzują się większą wiskoelastycznością i mniejszą lepkością. Wiskoelastyczność modelowych hydrożeli zależy od rodzaju użytego Carbopolu. Wyższą wiskoelastycznością charakteryzują się preparaty sporządzone z Carbopolu 960 NF. Nie obserwowano wpływu zastosowanych promotorów przejścia przezskórnego na wiskoelastyczność i lepkość badanych maści. Szybkość utraty lotnych składowych z analizowanych hydrożeli zależy od rodzaju Carbopolu oraz jego stężenia. Gliceryna zwiększa kinetykę utraty lotnych składowych. Siarczan morfiny lepiej niż chlorowodorek dyfunduje w warunkach *in vitro* z powierzchni modelowych hydrożeli przez tofoman do wody. Kinetyka bezpośredniej dyfuzji z powierzchni maści do wody jest wyższa w przypadku promotorów z siarczanem morfiny. Najkorzystniejszym promotorem przejścia przezskórnego dla chlorowodorku morfiny jest dietanoloamina, a dla siarczanu morfiny oksyetylenowana lanolina łącznie z trietanoloaminą.

Słowa kluczowe: siarczan morfiny, chlorowodorek morfiny, maść, hydrożel

Adres do korespondencji: dr med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz
Pracownia Medycyny Paliatywnej Katedry Onkologii UM
e-mail: olarysz@rmed.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2006, 5, 3, 94–107
Copyright © Via Medica, ISSN 1644–115X

Abstract

Background. The research and clinical studies demonstrated the analgesic efficiency of topical application of morphine preparations. This study was aimed to determine the most suitable composition in model preparations of morphine hydrochloride and morphine sulphate for their transdermal bioavailability and to assess the effects of various promoters on the rate of exchange at the phase junction.

Material and methods. Eight different eucerin and five Carbopol based model ointment and hydrogel vehiculum formulations, respectively, in addition to the promoters of transdermal diffusion including glycerin, oxyethylenated lanoline, monoethanolamine, diethanolamine and triethanolamine were studied. The formulations were used for the preparation of ointment and hydrogel containing the same standardized amount of morphine in the chemical form of hydrochloride and sulphate. Furthermore, the following properties of morphine preparations were tested: the rate of evaporation of volatile ingredients at the phase junction, viscous elasticity, viscosity, pH, the diffusion rate of morphine hydrochloride and morphine sulphate.

Results. Hydrogels differ by the velocity of releasing volatile components (especially water). Water solution of MCI and MS added to hydrogels increase their viscous elasticity.

Carbopol 980 F-based hydrogels characterize higher viscous elasticity.

Conclusions. Morphine sulphate and hydrochloride formulations differ with respect to viscous elasticity and viscosity of model ointments. The viscous elasticity is higher and viscosity lower in case of morphine sulphate formulations. Viscous elasticity of model hydrogels is related with the type of Carbopol, the highest value was found in case of Carbopol 980 NF. The viscous elasticity and viscosity of tested ointment formulations was not altered by the promoters used in the study. The rate of evaporation of volatile ingredients from studied hydrogel formulations depends on the type and concentration of Carbopol. Glycerin increases the rate of evaporation. Morphine sulphate diffuses more readily than morphine hydrochloride in vitro from the surface of model hydrogels through tomophane into the water. The rate of direct diffusion from the surface of ointment into the water is higher in case of morphine sulphate formulations. The most efficient promoters of transdermal diffusion of morphine hydrochloride and morphine sulphate are diethylamine and combined oxyethylenated lanoline and triethanolamine, respectively.

Key words: morphine sulfate, morphine hydrochloride, ointment, hydrogel

Wstęp

Podstawą badań nad udziałem egzogennych opioidów w analgezji obwodowej stało się odkrycie receptorów opioidowych w tkankach obwodowych oraz stwierdzenie miejscowej syntezy endogennych opioidów w odpowiedzi na proces zapalny. Wykazano, że opioidy podane miejscowo działają nie tylko przeciwbólowo, ale również przeciwzapalnie [1–4].

Od kilku lat w różnych ośrodkach klinicznych prowadzi się badania nad wykorzystaniem miejscowego działania opioidów [5, 6].

W Farmakopei Polskiej [7] nie uwzględniono skóry jako drogi podawania leków opioidowych. Morfina w postaci wolnej zasady praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie, dlatego jej zastosowanie w lecznictwie jest ograniczone. Wykorzystuje się natomiast rozpuszczalne w wodzie sole morfiny (chlorowodorek, siarczan, winian), przy czym w Polsce chlorowodorek morfiny jest substancją przeznaczoną do sporządzania preparatów recepturowych, natomiast siarczan morfiny wchodzi w skład większości gotowych leków.

Nadal brakuje dokładnych badań określających skład podłoża preparatów do stosowania miejscowego, zawierających morfinę.

Przy współpracy z Pracownią Medycyny Paliatywnej Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w Katedrze Farmacji Stosowanej trwają badania, których celem jest określenie optymalnego składu recepturowego podłoża maściowego i hydrożelowego preparatów zawierających sole morfiny — chlorowodorek morfiny (MCI) lub siarczan morfiny (MS). Rezultaty dotychczasowych badań przedstawiono w poprzednich publikacjach [8, 9].

Zasadniczym celem niniejszej pracy było porównanie dostępności farmaceutycznej chlorowodoru i siarczanu morfiny z wytworzonych modelowych preparatów, a także określenie wpływu dodanych promotorów przejścia przezskórnego oraz użytego polimeru kwasu akrylowego zwanego Carbopolem lub Carbomerem [10, 11] na szybkość wymiany masy na granicy faz.

Materiał i metody

W badaniu zastosowano następujące preparaty:
— euceryna — Wytwórnia Euceryny Laboratorium Farmaceutyczne S.C., Kraków;
— gliceryna 86% FP V — Laboratorium Farmaceutyczno-Kosmetyczne PAMPA, Piaseczno;

- lanolina oksyetylenowana (Rokanol LN 75 K) — Zakład Produkcji Farmaceutycznej BIOCOM Sp. z o.o., Rzeszów;
 - monoetanolamina — Polskie Odczynniki Chemiczne S.A., Gliwice;
 - dietanolamina — Polskie Odczynniki Chemiczne S.A., Gliwice;
 - trietanolamina — Polskie Odczynniki Chemiczne S.A., Gliwice;
 - chlorowodorek morfiny (*morphinum hydrochloricum*) — POLFA Kutno S.A., Kutno;
 - *morphini sulfas* — roztwór do iniekcji 20 mg/1 ml — Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA, Warszawa;
 - Carbopol 980 NF — BF Goodrich;
 - Carbopol Ultrez 10 — BF Goodrich.
- Badania przeprowadzono, wykorzystując następującą aparaturę:
- spektrofotometr Specord Typ M-40 — Carl Zeiss Jena;
 - reometr cyfrowy DV-III Brookfield wersja 3,0 wraz z programem komputerowym „Rheocalc for Windows”;
 - termostat łaźniowy PGW E1 — Medingen;
 - aparaty Mutimera;
 - piknometr;
 - ekstensometr z płytką nakrywkową z włókna węglowego o małym ciężarze właściwym;
 - drobny sprzęt laboratoryjny.

Recepturowy skład podłoży i modelowych preparatów użytych do badań

Do badań użyto 8 modelowych podłoży maściowych typu w/o (tab. 1). Ich podstawą była euceryna z dodatkiem wybranych promotorów przejścia przez-skinowego: gliceryny [10] — wprowadzonej do wszystkich podłoży, oksyetylenowanej lanoliny (Rokanolu LN 75 K) [12, 13] — wykorzystanej w podłożu P2, monoetanolaminy (MEA) — użytej do podłoża P3M, dietanolaminy (DEA) — zastosowanej w podłożu P3D, trietanolaminy (TEA) — wprowadzonej do pod-

łoża P3T oraz łącznie oksyetylenowanej lanoliny i jednej z trzech etanolamin (MEA, DEA lub TEA) — użytych do podłoży P4M, P4D i P4T.

Na podstawie powyższego podłoża wykonano dwie serie maści. Pierwszą z nich stanowiło 8 maści zawierających MCI (tab. 2), a drugą 8 maści z MS (tab. 3). Podłoża maściowe i maści wykonano zgodnie z zaleceniami zawartymi w Farmakopei Polskiej [7]. Mimo różnego udziału procentowego soli morfiny przeliczeniowa zawartość wolnej morfiny w wytworzonych preparatach była jednakowa.

Badaniom poddano także 5 podłoży hydrożelowych i dwie serie preparatów hydrożelowych. Skład modelowych preparatów wytworzonych na podłożu hydrożelu przedstawiono w tabeli 4.

Żel o jednolitej, homogennej konsystencji uzyskano przez energiczne wymieszanie równowagowych ilości Carbopolu i TEA rozpuszczonych w wodzie (w przypadku podłoża H5 w wodnym roztworze gliceryny).

Po wymieszaniu podłoża hydrożelowego z wodnym roztworem MCI lub MS otrzymano preparat odpowiednio pierwszej lub drugiej serii.

Szybkość utraty lotnych składników przez podłoża i preparaty hydrożelowe

Sposób wykonania pomiarów opisano w poprzedniej publikacji [14]. Zależność między ilością utraconych lotnych składników w procentach wagowych a czasem ekspozycji próbki w cieplarni w temperaturze równej 310 K [% $u_w = f(t, \text{min})$] opisano za pomocą równania korelacyjnego, które pozwoliło wyliczyć pole powierzchni pod krzywą parowania w jednostkach umownych (Pj.u.). Wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabeli 5.

Wiskoelastyczność wytworzonych podłoży i preparatów

Wiskoelastyczność (rozciągliwość) oznaczono za pomocą ekstensometru zgodnie z opisem podanym w poprzedniej publikacji [15].

Tabela 1. Skład recepturowy podłoży maściowych

Table 1. Formulation of ointment preparations

Składniki	Rodzaj podłoża							
	P1	P2	P3M	P3D	P3T	P4M	P4D	P4T
Euceryna	97,0	96,5	96,75	96,75	96,75	96,25	96,25	96,25
Gliceryna	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Oksyetylenowana lanolina		0,5				0,5	0,5	0,5
Monoetanolamina			0,25			0,25		
Dietanolamina				0,25			0,25	
Trietanolamina					0,25			0,25
Razem	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabela 2. Skład recepturowy maści z chlorowodorkiem morfiny**Table 2. Formulation of ointment preparations with morphine hydrochloride**

Składnik	Rodzaj maści z chlorowodorkiem morfiny							
	M1	M2	M3MCI	M3DCI	M3TCI	M4MCI	M4DCI	M4TCI
Podłoże P1	90,0							
Podłoże P2		90,0						
Podłoże P3M			90,0					
Podłoże P3D				90,0				
Podłoże P3T					90,0			
Podłoże P4M						90,0		
Podłoże P4D							90,0	
Podłoże P4T								90,0
Woda	9,775	9,775	9,775	9,775	9,775	9,775	9,775	9,775
Chlorowodorek morfiny	0,225	0,225	0,225	0,225	0,225	0,225	0,225	0,225
Razem	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabela 3. Skład recepturowy maści z siarczanem morfiny**Table 3. Formulation of ointment preparations with morphine sulphate**

Składniki	Rodzaj maści z siarczanem morfiny							
	M1S	M2S	M3MS	M3DS	M3TS	M4MS	M4DS	M4TS
Podłoże P1	90,0							
Podłoże P2		90,0						
Podłoże P3M			90,0					
Podłoże P3D				90,0				
Podłoże P3T					90,0			
Podłoże P4M						90,0		
Podłoże P4D							90,0	
Podłoże P4T								90,0
Siarczan morfiny (amp. 20 mg/1 ml)	0,2*	0,2*	0,2*	0,2*	0,2*	0,2*	0,2*	0,2*
Razem	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

*10 ampulek

Uzyskane rezultaty opisano, wykorzystując równanie korelacyjne, które zastosowano, obliczając pola powierzchni pod krzywymi rozciągłości w jednostkach umownych — Pj.u. Na tej podstawie wykonano analizę porównawczą rozsmarowywalności, wprowadzając wskaźnik i(P) będący ilorazem Pj.u. preparatu i Pj.u. podłoża, na bazie którego wytworzono dany preparat. Wyniki obliczeń zestawiono w tabelach 5 i 6.

Parametry lepkościowe modelowych podłoży maściowych i preparatów sporządzonych na ich bazie

Parametry lepkościowe, czyli granice płynięcia (τ_0), lepkości (η), naprężenia ścinające (τ) wyznaczono przy użyciu reometru cyfrowego typu stożek–płytki (DV-III Brookfield wersja 3,0) w temperaturze 298 K przy różnych szybkościach ścinania ($1,92 \text{ s}^{-1} \leq \dot{\gamma} \leq 17,3 \text{ s}^{-1}$).

Otrzymane wartości naprężenia stycznego (τ) przy określonych w czasie szybkościach ścinania ($\dot{\gamma}$) opisano za pomocą równania korelacyjnego, dzięki któremu obliczono pola powierzchni w jednostkach umownych pod krzywymi płynięcia wstępującymi (Pj.u., k-1) i zstępującymi (Pj.u., k-2), a z ich różnicy pola powierzchni pętli histerezy (Pj.u., h).

W celu ułatwienia analizy porównawczej właściwości tiksotropowych obliczono także wskaźniki i(P) będące ilorazem pól powierzchni maści (Pj.u., M) i odpowiadającego jej podłoża (Pj.u., P).

Wielkością pozwalającą ocenić zdolność struktury żelowej maści do odtwarzania się jest współczynnik upłynnienia F, będący stosunkiem stałych płynięcia zstępującej i wstępującej ($K \downarrow / K \uparrow$) [16]. Wyniki powyższych obliczeń wraz z wartościami granic płynięcia (τ_0) zamieszczono w tabeli 6.

Tabela 4. Skład recepturowy modelowych podłoży i preparatów hydrożelowych
Table 4. Formulation of model vehiculum and hydrogel preparations

Składniki	Rodzaj podłoża					Rodzaj hydrożelu z chlorowodorkiem morfiny					Rodzaj hydrożelu z siarczanem morfiny				
	H1	H2	H3	H4	H5	H1Cl	H2Cl	H3Cl	H4Cl	H5Cl	H1S	H2S	H3S	H4S	H5S
Chlorowodorek morfiny						0,225	0,225	0,225	0,225	0,225	0,2*	0,2*	0,2*	0,2*	0,2*
Siarczan morfiny (amp. 20 mg/1 ml)											2,0	1,0			2,0
Carbopol 980 NF	2,0	1,0			2,0	2,0	1,0			2,0					
Carbopol Ultrez 10			2,0	1,0				2,0	1,0				2,0	1,0	
Trietanolamina	3,0	1,5	3,0	1,5	3,0	3,0	1,5	3,0	1,5	3,0	3,0	1,5	3,0	1,5	3,0
Gliceryna					10,0					10,0					10,0
Woda	95,0	97,5	95,0	97,5	85,0	94,775	97,275	94,775	97,275	84,775	85,0	87,5	85,0	87,5	75,0
Razem	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

*10 ampułek

Na szybkość dyfuzji substancji leczniczej z powierzchni maści do kompartmentu zewnętrznego wpływa wiele czynników, między innymi lepkość [17], wprowadzone do preparatu promotory przejścia przezskórnego [18, 19] oraz właściwości fizykochemiczne substancji biologicznie czynnej [20]. Aby umożliwić ich analizę, w tabeli 7 zestawiono wartości lepkości modelowych maści przy szybkości ścinania $1,92 \text{ s}^{-1}$ dla krzywej płynięcia zstępującej oraz ilości uwolnionej soli morfiny (MCl i MS) po 120-minutowej ekspozycji.

Aktywność jonów wodorowych (pH) i gęstość (d)

Oznaczanie aktywności jonów wodorowych (pH) i gęstości (d) badanych preparatów (maści i hydrożeli) wykonano zgodnie z zaleceniami zawartymi w Farmakopei Polskiej [7]. Wyniki pomiarów przedstawiono w tabelach 8 i 9.

Proces dyfuzji chlorowodoru i siarczanu morfiny z wytworzonych modelowych preparatów

Proces dyfuzji soli morfiny z modelowych preparatów (maści i hydrożeli) oceniano techniką stosowaną przy badaniu transdermalnych systemów terapeutycznych [21], po modyfikacji objętości płynu receptorowego i czasu ekspozycji podczas pobierania próbek do badań ilościowych, która wynika z małych wartości współczynników ekstynkcji obu soli morfiny [7].

Proces dyfuzji środków leczniczych z modelowych maści prowadzono na drodze bezpośredniej wymiany masy na granicy faz, natomiast z hydrożeli przez membranę dializacyjną typu tomofoan o statystycznej wielkości porów 25 \AA [22].

Na podstawie krzywych kalibracyjnych opisanych na poziomie istotności $p = 0,05$ za pomocą równania korelacyjnego:

— w przypadku MCl: $A = 20,8745 \times 10^{-5} + 84,45439 \times Cs$, przy $\lambda = 285 \text{ nm}$,

— w przypadku MS: $A = -42,7089 \times 10^{-3} + 87,94855 \times Cs$, przy $\lambda = 285 \text{ nm}$

obliczono stężenia (C_s) soli morfiny w roztworach ekspozycyjnych.

Zależność stężenia MCl i MS od czasu prowadzenia procesu dyfuzji [$C_s = f(t)$] opisano, wykorzystując równanie korelacyjne ($y = a + bx$) na poziomie istotności $p = 0,05$ i obliczono pola powierzchni w jednostkach umownych (Pj.u.) pod krzywymi dyfuzji. Wyniki podano w tabelach 10 i 11.

Ponadto na rycinach 1 i 2 przedstawiono zależność między ilością dyfundującej morfiny (C_s) a czasem ekspozycji (t) z wybranych modelowych pre-

Tabela 5. Równanie korelacyjne ($y = a + bx$) opisujące kinetykę uwalniania lotnych składników przez badane hydrożele w temperaturze równej 310 K**Table 5. The kinetics of the rate of evaporation of volatile ingredients from studied hydrogels**

Rodzaj hydrożelu	a	b	$\int (a + bx) dx$ [Pj.u.]	i(P)	r
H1	$4,5024 \times 10^{-2}$	0,2980	456,73	1	0,999
H1Cl	-0,2408	0,2722	370,64	0,81	0,999
H1S	-0,6536	0,3246	381,42	0,84	0,999
H2	-0,5801	0,2737	314,18	1	0,999
H2Cl	-0,5776	0,2513	283,41	0,90	0,999
H2S	-2,1201	0,2766	65,76	0,21	0,999
H3	-0,7238	0,2240	218,25	1	0,999
H3Cl	0,5823	0,2343	449,27	2,06	0,999
H3S	0,6427	0,2335	458,05	2,10	0,999
H4	-0,2726	0,2619	349,78	1	0,999
H4Cl	-0,2456	0,2414	323,39	0,92	0,999
H4S	-0,7464	0,2379	235,48	0,67	0,999
H5	0,3078	0,2935	493,30	1	0,999
H5Cl	0,5675	0,2703	501,08	1,02	0,999
H5S	2,9161	0,2532	862,82	1,75	0,998

Tabela 6. Granice płynięcia (τ_0), współczynniki upłynnienia (F) oraz pola powierzchni zakreślone przez pętle histerezy modelowych maści z chlorowodorkiem i siarczanem morfiny (temperatura równa 298 K)**Table 6. Flowing borders (τ_0), flowing ratios (F) and area limited by the hysteresis loop of model ointment containing morphine hydrochloride or morphine sulphate (temperature 298 K)**

Podłoże (P)/ maść (M)	τ_0 [N/m]	$F = K \downarrow / K \uparrow$	Pj.u., k-1	Pj.u., k-2	Pj.u., h	i(P)
P1	115,81	4,37	1987,11	1198,18	788,93	1
M1Cl	85,06	2,01	1761,67	1367,38	394,29	0,50
M1S	34,09	1,22	879,95	648,44	231,51	0,29
P2	84,96	2,11	1679,12	1122,14	556,98	1
M2Cl	71,96	1,50	1656,30	1292,81	336,49	0,60
M2S	48,47	2,11	973,58	725,10	248,48	0,45
P3M	86,36	1,82	1834,35	1390,77	443,58	1
M3MCI	110,27	23,15	1725,34	1001,61	723,73	1,63
M3MS	53,25	-3,70	762,77	342,97	419,80	0,95
P3D	80,05	2,06	1556,01	1287,36	268,65	1
M3DCI	61,95	-4,76	864,85	709,01	155,84	0,58
M3DS	51,95	-0,70	600,76	272,42	328,33	1,22
P3T	63,99	1,45	1491,68	1239,78	251,90	1
M3Cl	58,02	1,95	1136,11	816,43	319,68	1,27
M3TS	29,57	1,95	603,42	523,34	80,08	0,32
P4M	84,11	2,96	1367,69	1041,25	326,44	1
M4MCI	75,28	-21,58	1140,25	503,48	636,77	1,95
M4MS	59,55	-2,56	821,15	415,92	405,23	1,24
P4D	117,14	-1,11	1517,91	1181,64	336,27	1
M4DCI	103,99	-1,21	1277,85	567,78	710,07	2,11
M4DS	44,96	1,78	875,70	471,41	404,29	1,20
P4T	55,60	1,88	1084,32	894,82	189,50	1
M4TCI	37,02	1,22	994,47	800,82	193,65	1,02
M4TS	48,03	1,89	956,34	575,50	380,84	2,01

Tabela 7. Lepkość maści przy szybkości ścinania $1,92 \text{ s}^{-1}$ dla krzywej zstępującej a ilość uwolnionej soli morfiny po 120-minutowej ekspozycji

Table 7. The ointment viscosity at the coagulation velocity $1,92 \text{ s}^{-1}$ for the descending curve and the quantity of released morphine after 120 minutes of exposition

Rodzaj maści	Lepkość [mPa × s]	Stężenie chlorowodoru morfiny × 10^5 [g/50 cm ³]	Stężenie siarczanu morfiny × 10^5 [g/50 cm ³]
M1Cl	22 481	13,87	
M1S	9738		135,1
M2Cl	21 963	75,68	
M2S	10 671		95,3
M3MCl	15 954	50,57	
M3MS	5491		104,3
M3DCI	11 500	43,59	
M3DS	5387		128,3
M3TCI	14 504	27,01	
M3TS	9220		93,6
M4MCl	8184	37,91	
M4MS	7563		113,9
M4DCI	8288	5,93	
M4DS	6941		119,9
M4TCI	13 468	32,93	
M4TS	9013		113,8

Tabela 8. Aktywność jonów wodorowych (pH) i gęstość farmakopealna (d) modelowych podłoży i preparatów maściowych (dane zaznaczone wytłuszczoną czcionką)

Table 8. The acidity (pH) end density (d) of base and ointments (field with bold type)

Podłoże	pH			d [g/cm ³]		
	–	Chlorowodorek	Siarczan	–	Chlorowodorek	Siarczan
P1	9,34	8,51	7,71	0,850	0,854	0,840
P2	8,50	8,09	7,48	0,856	0,834	0,840
P3M	10,16	9,72	9,71	0,847	0,857	0,847
P3D	9,83	8,62	9,02	0,839	0,850	0,857
P3T	9,81	8,94	8,31	0,839	0,849	0,849
P4M	10,21	9,79	9,52	0,849	0,852	0,862
P4D	10,04	9,40	8,94	0,844	0,857	0,861
P4T	9,57	8,67	8,11	0,841	0,871	0,864

Tabela 9. Aktywność jonów wodorowych (pH) i gęstość farmakopealna (d) modelowych podłoży i preparatów hydrożelowych (dane zaznaczone wytłuszczoną czcionką)

Table 9. The acidity (pH) end density (d) of base and hydrogels (field with bold type)

Podłoże	pH			d [g/cm ³]		
	–	Chlorowodorek	Siarczan	–	Chlorowodorek	Siarczan
H1	6,07	7,12	6,86	0,988	0,982	0,993
H2	7,44	7,37	7,28	1,007	0,991	0,994
H3	7,71	7,63	7,04	1,002	1,009	0,996
H4	7,78	7,25	7,25	0,998	1,003	1,004
H5	7,11	7,12	6,97	1,010	1,009	1,007

Tabela 10. Parametry równania korelacyjnego ($y = a + bx$) opisującego kinetykę dyfuzji chlorowodorku i siarczanu morfiny z badanych maści**Table 10. The kinetics of the diffusion of morphine hydrochloride and sulphate from ointments**

Rodzaj maści	Chlorowodorek				Siarczan			
	$a \times 10^5$	$b \times 10^6$	$f(a + bx)$ Pj.u. $\times 10^3$	r	$a \times 10^5$	$b \times 10^6$	$f(a + bx)$ Pj.u. $\times 10^3$	r
M1	-3,124	1,427	3,217	0,991	51,84	6,569	101,00	0,979
M2	-3,369	6,175	4,023	0,958	49,47	3,649	78,02	0,953
M3M	-12,72	5,174	20,663	0,942	91,22	1,069	103,36	0,998
M3D	20,22	1,925	34,874	0,973	77,91	3,592	107,26	0,927
M3T	-8,245	2,333	5,929	0,858	50,48	3,284	76,28	0,962
M4M	24,30	1,127	33,503	0,951	83,49	2,810	107,58	0,963
M4D	-1,395	7,767	3,796	0,867	67,18	4,847	104,89	0,969
M4T	18,89	1,228	28,538	0,979	75,07	3,400	116,43	0,964

Tabela 11. Parametry równania korelacyjnego ($y = a + bx$) opisującego kinetykę dyfuzji chlorowodorku i siarczanu morfiny z badanych hydrożeli przez błonę dializacyjną typu tomofan do wody**Table 11. The kinetics of the diffusion of morphine hydrochloride and sulphate from respective hydrogel into water through tomophane**

Rodzaj maści	Chlorowodorek				Siarczan			
	$a \times 10^5$	$b \times 10^6$	$f(a + bx)$ Pj.u. $\times 10^3$	r	$a \times 10^5$	$b \times 10^6$	$f(a + bx)$ Pj.u. $\times 10^3$	r
H1	-15,47	7,656	38,02	0,992	82,39	12,17	172,8	0,952
H2	15,09	7,868	71,61	0,919	183,8	16,73	311,6	0,970
H3	-8,80	11,290	70,77	0,969	58,43	13,44	156,6	0,967
H4	4,08	8,141	61,99	0,921	122,1	17,83	254,6	0,939
H5	-21,39	7,325	29,46	0,983	48,73	15,58	161,6	0,957

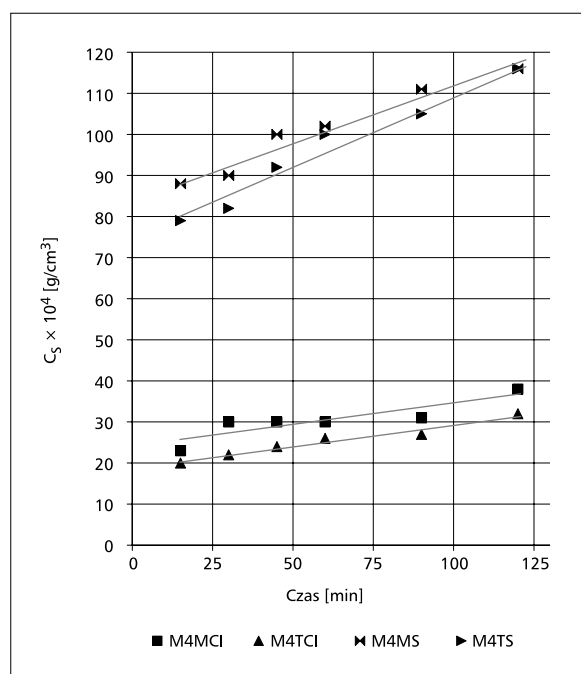
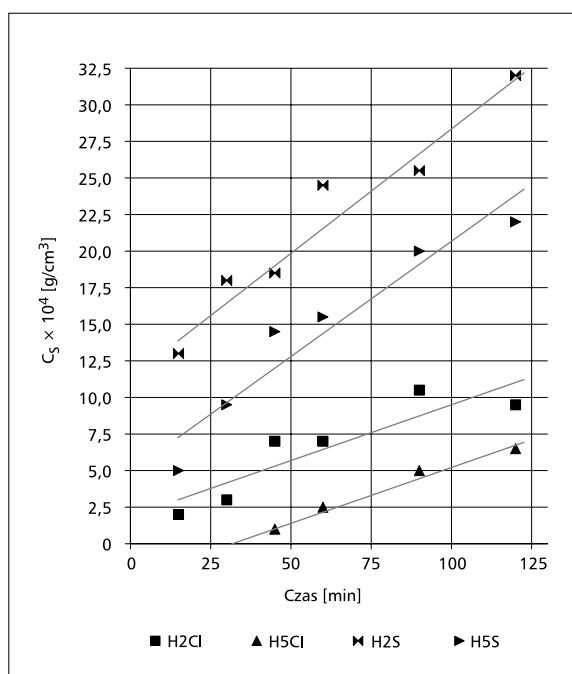
**Rycina 1. Kinetyka bezpośredniej dyfuzji soli morfiny (MCI i MS) z wybranych modelowych maści do wody**
Figure 1. The kinetics of direct diffusion of morphine hydrochloride and sulphate (MCI and MS) from respective model ointments into water**Rycina 2. Kinetyka dyfuzji soli morfiny (MCI i MS) z wybranych preparatów hydrożelowych przez błonę tomofan do wody**
Figure 2. The kinetics of morphine salts (MCI and MS) from respective hydrogel preparations into water through tomophane

Tabela 12. Parametry równania korelacyjnego ($y = a + bx$) opisującego wiskoelastyczność (rozciągliwość) podłoży i maści wytworzonych na ich bazie**Table 12. The kinetics ($y = a + bx$) of the viscous elasticity measurements of preparations**

Podłoże (P)/ maść (M)	$a \pm da$	$(b \pm db) \times 10^3$	$f(a + bx) dx$ [Pj.u.]	$i(P)$	r
P1	$5,328 \pm 1,482$	$15,92 \pm 2,60$	13 603,79	1	0,984
M1	$4,466 \pm 1,503$	$16,13 \pm 2,64$	12 852,22	0,94	0,984
M1S	$8,027 \pm 2,081$	$24,49 \pm 3,65$	20 762,14	1,53	0,986
P2	$5,052 \pm 1,524$	$13,84 \pm 2,67$	12 250,45	1	0,977
M2	$4,568 \pm 1,136$	$17,51 \pm 1,99$	13 672,27	1,12	0,992
M2S	$7,445 \pm 2,301$	$24,38 \pm 3,82$	20 123,47	1,64	0,988
P3M	$5,430 \pm 1,505$	$13,77 \pm 2,64$	12 590,07	1	0,977
M3M	$5,646 \pm 1,501$	$18,79 \pm 2,80$	15 416,03	1,22	0,986
M3MS	$6,202 \pm 1,794$	$28,05 \pm 3,15$	20 787,91	1,65	0,992
P3D	$4,073 \pm 1,250$	$13,04 \pm 2,19$	10 852,06	1	0,983
M3Cl	$4,643 \pm 1,308$	$16,44 \pm 2,30$	13 190,65	1,21	0,988
M3DS	$7,150 \pm 1,779$	$25,75 \pm 3,12$	20 537,79	1,89	0,991
P3T	$4,255 \pm 1,594$	$14,10 \pm 2,80$	11 584,64	1	0,976
M3TCl	$4,296 \pm 0,950$	$23,49 \pm 1,67$	16 509,66	1,42	0,997
M3TS	$5,876 \pm 1,216$	$29,54 \pm 2,13$	21 237,93	1,83	0,997
P3M	$4,010 \pm 1,467$	$13,60 \pm 2,58$	11 083,98	1	0,978
M4MCl	$3,681 \pm 1,185$	$26,01 \pm 2,08$	17 204,99	1,55	0,996
M4MS	$6,886 \pm 1,671$	$25,65 \pm 2,93$	20 221,94	1,82	0,992
P4D	$3,996 \pm 1,359$	$13,92 \pm 2,39$	11 235,90	1	0,982
M4D	$4,480 \pm 1,408$	$17,28 \pm 2,47$	13 465,14	1,20	0,987
M4DS	$6,873 \pm 1,640$	$23,36 \pm 2,88$	19 022,13	1,69	0,991
P4T	$5,380 \pm 1,497$	$17,08 \pm 2,63$	14 259,60	1	0,985
M4TCl	$7,415 \pm 1,801$	$22,85 \pm 3,16$	19 297,32	1,35	0,998
M4TS	$6,011 \pm 1,281$	$22,65 \pm 2,25$	17 787,58	1,25	0,994

paratów hydrożelowych i maści. Te ostatnie charakteryzowały się termodynamicznie efektywnym przebiegiem procesu wymiany masy na granicy faz maść–woda.

Wyniki

Z danych zestawionych w tabeli 5 wynika, że badane preparaty hydrożelowe różnią się szybkością utraty lotnych składników (przede wszystkim wody). Świadczą o tym zróżnicowane wartości pól powierzchni pod krzywymi utraty związków lotnych w jednostkach umownych (Pj.u.) oraz wskaźników $i(P)$ będących ilorazem Pj.u. preparatu i Pj.u. macierzystego podłoża hydrożelowego.

Stwierdzono, że Pj.u. hydrożeli z 10-procentową zawartością gliceryny (H5, H5Cl, H5S) osiągają wartości najwyższe, a więc właśnie w ich przypadku proces utraty lotnych składników w temperaturze równej 310 K przebiega najbardziej dynamicznie.

Uzyskane rezultaty nie pozwalają jednoznacznie określić wpływu rodzaju soli morfiny, rodzaju Carbopolu i jego stężenia na kinetykę utraty lotnych składników.

Można przypuszczać, że MS powoduje wzrost kinetyki ich utraty z H5S [$i(P) = 1,75$], a zmniejszenie z H2S [$i(P) = 0,21$].

Pola powierzchni pod krzywymi utraty lotnych składników dla preparatów sporządzonych na bazie Carbopolu 980 NF (H1Cl, H1S, H2Cl, H2S) oraz z 1-procentową zawartością obu Carbopoli (H2Cl, H2S, H4Cl, H4S) są mniejsze, a więc powyższe preparaty trudniej je traci niż te wykonane z Carbopolu Ultrez 10 (H2Cl, H3S, H4Cl, H4S) i z 2-procentową zawartością polimerów (H1Cl, H1S, H3Cl, H3S, H5Cl, H5S).

Analiza pól powierzchni pod krzywymi wiskoelastyczności podłoży i maści wytworzonych na ich bazie (tab. 12, 13) wskazuje, że wodne roztwory MCl i MS wprowadzone do odpowiednich podłoży zwiększają ich rozsmarowywalność, zwłaszcza w preparatach z MS (z wyjątkiem M4S). Świadczą o tym wartości wskaźników $i(P)$ maści wyższe niż 1 (poza M1Cl) w stosunku do jednostkowego wskaźnika $i(P)$ podłoża, na przykład $i(P)_{M3DCl} = 1,21$, zaś $i(P)_{M3DS} = 1,89$, przy $i(P)_{M3D} = 1$.

Wiskoelastyczność (rozsmarowywalność) jest funkcją lepkości strukturalnej. Jeśli lepkość jest mniej-

Tabela 13. Parametry równania korelacyjnego ($\lg y = a + b \lg x$) opisującego wiskoelastyczność (rozciągliwość) podłoży i maści wytworzonych na ich bazie**Table 13. The kinetics ($\lg y = a + b \lg x$) of the viscous elasticity measurements of preparations**

Podłoże (P)/maść (M)	$(a \pm da) \times 10^3$	$b \pm db$	r
P1	$-142,4 \pm 54,5$	$0,983 \pm 0,022$	0,999
M1	$-308,2 \pm 40,9$	$0,535 \pm 0,016$	0,999
M1S	$60,72 \pm 46,4$	$0,476 \pm 0,019$	0,999
P2	$-151,8 \pm 54,6$	$0,470 \pm 0,022$	0,999
M2	$-260,1 \pm 79,1$	$0,527 \pm 0,032$	0,998
M2S	$21,65 \pm 45,5$	$0,485 \pm 0,018$	0,999
P3M	$-84,51 \pm 56,2$	$0,450 \pm 0,022$	0,998
M3M	$-98,37 \pm 60,5$	$0,485 \pm 0,024$	0,998
M3MS	$-132,2 \pm 88,4$	$0,545 \pm 0,035$	0,997
P3D	$-291,4 \pm 45,0$	$0,502 \pm 0,018$	0,999
M3CI	$-255,4 \pm 55,3$	$0,520 \pm 0,022$	0,999
M3DS	$-35,77 \pm 44,7$	$0,509 \pm 0,018$	0,999
P3T	$352,1 \pm 121,1$	$0,536 \pm 0,048$	0,995
M3TCI	$-337,9 \pm 93,7$	$0,584 \pm 0,037$	0,997
M3TS	$-159,5 \pm 97,1$	$0,558 \pm 0,039$	0,997
P3M	$-381,9 \pm 115,1$	$0,539 \pm 0,046$	0,995
M4MCI	$-367,8 \pm 165,3$	$0,599 \pm 0,066$	0,992
M4MS	$-45,38 \pm 66,1$	$0,510 \pm 0,026$	0,998
P4D	$-365,8 \pm 88,3$	$0,535 \pm 0,035$	0,997
M4D	$-287,9 \pm 89,7$	$0,534 \pm 0,036$	0,997
M4DS	$32,70 \pm 49,26$	$0,496 \pm 0,020$	0,999
P4T	$-141,6 \pm 39,6$	$0,490 \pm 0,016$	0,995
M4TCI	$-39,93 \pm 54,2$	$0,471 \pm 0,022$	0,999
M4TS	$-99,01 \pm 65,4$	$0,509 \pm 0,026$	0,998

sza, to wiskoelastyczność wzrasta. Tę zależność potwierdziły wartości lepkości maści z MCI i MS zamieszczone w tabeli 7. W każdym przypadku lepkość maści z MS jest mniejsza od lepkości maści z MCI, na przykład $\eta_{M3DCI} = 11\,500$, zaś $\eta_{M3DS} = 5387$.

Nie zaobserwowano wpływu dodanych promotorów przejścia przezskórnego na wiskoelastyczność i lepkość modelowych maści.

Spośród analizowanych maści najlepiej rozsmarowywalną jest M3TS (Pj.u. = 21 237,93), a najtrudniej M1CI (Pj.u. = 12 852,22) (tab. 12, 13).

Analogicznie do maści kształtowały się wzajemne relacje między polami powierzchni pod krzywymi rozciągliwości modelowych podłoży i preparatów hydrożelowych (tab. 14, 15). Wartości wskaźników $i(P)$ preparatów były wyższe od wskaźnika odpowiedniego podłoża, dla którego przyjęto $i(P) = 1$, przy czym $i(P)$ hydrożeli z MS były wyższe od $i(P)$ hydrożeli z MCI [z wyjątkiem $i(P)_{H5CI} = i(P)_{H5S} = 1,12$], na przykład $i(P)_{H2CI} = 1,16$, zaś $i(P)_{H2S} = 1,35$.

Z analizy wartości pól powierzchni pod krzywymi rozciągliwości hydrożeli (tab. 14, 15) wynika, że

ich wiskoelastyczność zależy nie tylko od rodzaju soli morfiny wprowadzonej do preparatu, lecz również od rodzaju Carbopolu i jego stężenia. Hydrożele sporządzone na bazie Carbopolu 980 NF charakteryzują się większą wiskoelastycznością, ponieważ ich Pj.u. są w każdym przypadku wyższe od Pj.u. hydrożeli wykonanych na Carbopolu Ultrez 10, na przykład w przypadku H1CI (2% Carbopolu 980 NF) Pj.u. = 21 892,29, zaś w przypadku H3CI (2% Carbopolu Ultrez 10) Pj.u. = 17 366,32. Wiskoelastyczność hydrożeli maleje wraz ze wzrostem stężenia danego rodzaju Carbopolu, na przykład Pj.u. hydrożelu H2CI z 1-procentową zawartością Carbopolu 980 NF wynosi 35 652,23, natomiast Pj.u. hydrożelu H1CI z 2-procentową zawartością Carbopolu 980 NF — 21 892,29.

Spośród przebadanych preparatów hydrożelowych najlepiej rozsmarowywalny jest H2S zawierający 1% Carbopolu 980 NF oraz siarczan morfiny.

Wyniki pomiarów lepkości (tab. 6) wykazały, że badane modelowe podłoża maściowe i preparaty sporządzone na ich bazie są układami nienewto-

Tabela 14. Parametry równania korelacyjnego ($y = a + bx$) opisującego wiskoelastyczność (rozciągliwość) podłoża i preparatów hydrożelowych**Table 14.** The kinetics ($y = a + bx$) of the viscous elasticity measurements of preparations

Rodzaj hydrożelu	$a \pm da$	$(b \pm db) \times 10^3$	$\int (a + bx) dx$ [Pj.u.]	i(P)	r
H1	$8,287 \pm 2,066$	$22,00 \pm 3,57$	19 282	1	0,990
H1Cl	$9,162 \pm 2,119$	$25,47 \pm 3,66$	21 892	1,12	0,992
H1S	$9,816 \pm 2,468$	$28,18 \pm 4,27$	23 916	1,24	0,991
H2	$10,028 \pm 2,422$	$41,10 \pm 5,20$	30 809	1	0,996
H2Cl	$12,651 \pm 4,764$	$45,60 \pm 8,24$	35 652	1,16	0,988
H2S	$14,491 \pm 5,187$	$54,00 \pm 11,1$	41 731	1,35	0,989
H3	$6,946 \pm 1,031$	$17,91 \pm 1,78$	15 874	1	0,996
H3Cl	$7,648 \pm 2,263$	$19,51 \pm 3,91$	17 366	1,09	0,985
H3S	$7,601 \pm 1,802$	$20,68 \pm 3,12$	17 929	1,13	0,992
H4	$11,455 \pm 2,426$	$29,88 \pm 4,19$	26 355	1	0,993
H4Cl	$13,145 \pm 3,189$	$35,19 \pm 5,51$	30 708	1,17	0,991
H4S	$13,998 \pm 4,160$	$38,92 \pm 7,19$	33 454	1,27	0,987
H5	$7,814 \pm 1,999$	$23,69 \pm 3,46$	19 693	1	0,992
H5Cl	$8,929 \pm 2,656$	$26,11 \pm 4,59$	22 003	1,12	0,998
H5S	$8,286 \pm 2,130$	$27,30 \pm 3,68$	22 010	1,12	0,993

Tabela 15. Parametry równania korelacyjnego ($\lg y = a + b \lg x$) opisującego wiskoelastyczność (rozciągliwość) podłoża i preparatów hydrożelowych**Table 15.** The kinetics ($\lg y = a + b \lg x$) of the viscous elasticity measurements of preparations

Rodzaj hydrożelu	$(a \pm da) \times 10^3$	$b \pm db$	r
H1	$93,36 \pm 157,9$	$0,453 \pm 0,062$	0,993
H1Cl	$71,43 \pm 54,97$	$0,482 \pm 0,022$	0,999
H1S	$76,35 \pm 71,89$	$0,494 \pm 0,028$	0,999
H2	$83,35 \pm 163,4$	$0,526 \pm 0,066$	0,996
H2Cl	$133,2 \pm 172,7$	$0,536 \pm 0,068$	0,994
H2S	$201,4 \pm 82,6$	$0,533 \pm 0,034$	0,999
H3	$44,61 \pm 147,8$	$0,440 \pm 0,058$	0,993
H3Cl	$-8,43 \pm 48,5$	$0,479 \pm 0,019$	0,999
H3S	$-7,31 \pm 48,5$	$0,479 \pm 0,019$	0,999
H4	$198,5 \pm 54,6$	$0,465 \pm 0,021$	0,999
H4Cl	$235,3 \pm 153,1$	$0,476 \pm 0,060$	0,994
H4S	$215,9 \pm 73,9$	$0,497 \pm 0,029$	0,999
H5	$-41,9 \pm 44,3$	$0,507 \pm 0,017$	0,999
H5Cl	$16,0 \pm 39,0$	$0,503 \pm 0,015$	0,999
H5S	$-2,605 \pm 120,8$	$0,509 \pm 0,047$	0,997

nowskimi i plastycznolepkimi, gdyż ich krzywe płynięcia nie są liniami prostymi i nie przechodzą przez początek układu współrzędnych, lecz mają właściwe sobie granice płynięcia (τ_0).

Maści z MCl i MS łatwiej płyną, a więc łatwiej dają się rozsmarować po nałożeniu na skórę niż odpowiadające im podłoża. Świadczą o tym niższe wartości granic płynięcia maści (tab. 6), na przykład

dla podłoża P1 $\tau_0 = 115,82$, dla maści M1Cl $\tau_0 = 85,06$. Najmniejsze wartości granic płynięcia stwierdzono w przypadku maści z MS, na przykład M1S $\tau_0 = 34,09$.

Wnioski sformułowane na podstawie analizy wartości granic płynięcia i pól powierzchni pod krzywymi wiskoelastyczności są analogiczne. Maścią o najniższej granicy płynięcia ($\tau_0 = 29,57$) i największą

szej wiskoelastyczności ($Pj.u. = 21237,93$), a więc najlepiej rozsmarowywalną jest M3TS.

Badane modelowe podłoża i preparaty należą do układów reologicznie niestabilnych, tiksotropowych, ponieważ w warunkach izotermicznych (temperatura równa 298 K) wartości naprężenia krzywej płynięcia wstępującej były znacznie wyższe od wartości naprężenia krzywej płynięcia zstępującej, co znalazło odzwierciedlenie w dużych polach powierzchni pętli histerezy (tab. 6). Wartości wskaźników $i(P)$ będących ilorazem pola powierzchni pętli histerezy badanej maści do pola powierzchni pętli histerezy odpowiadającego jej podłożu kształtują się różnie. Najczęściej są niższe dla preparatów z siarczanem morfiny. Najmniejsze pole powierzchni pętli histerezy i najniższy wskaźnik $i(P)$ w stosunku do jednostkowego wskaźnika $i(P)$ podłoża zanotowano w przypadku maści M3TS [$Pj.u., h = 80,08$; $i(P) = 0,32$].

Największą zdolność do szybkiego odtwarzania struktur żelowych mają maści M4TCl i M1S, ponieważ wartości ich współczynników upłynięcia F (tab. 6) zbliżone są do jedności i wynoszą 1,22. Również M3TS z dużą szybkością odtwarza swoją strukturę ($F = 1,95$).

Lepkości maści (tab. 7) z MS są mniejsze od analogicznych pod względem składu podłoża maści z MCl (np. $\eta_{M1Cl} = 22481$, a $\eta_{M1S} = 9738$) i zgodnie z równaniem Einsteina-Smoluchowskiego w czasie bezpośredniej dyfuzji do wody uwalnia się z nich większa ilość soli morfiny (np. $C_{s(M1Cl)} = 13,87 \times 10^{-5}$, zaś $C_{s(M1S)} = 135,2 \times 10^{-5}$).

Aktywności jonów wodorowych (pH) badanych podłoży i preparatów maściowych (tab. 8) są wyższe od 7, przy czym w każdym przypadku pH podłoża jest wyższe od pH maści. Z porównania aktywności jonów wodorowych maści z MCl i MS wynika, że preparaty z MS charakteryzują się mniejszą aktywnością (np. $pH_{M1Cl} = 8,51$, zaś $pH_{M1S} = 7,71$).

Pośród maści zawierających etanoloaminy najwyższe pH mają preparaty z MEA, a najniższe z TEA, gdyż charakter zasadowy etanoloamin maleje wraz ze wzrostem liczby grup funkcyjnych $-CH_2CH_2OH$ w strukturze związku.

Wzajemna relacja między pH podłoży i preparatów hydrożelowych (tab. 9) jest podobna do maści (pH podłoża jest wyższe od pH preparatów hydrożelowych; z wyjątkiem H1), ale różnice w wartościach pH są niewielkie. Wartości pH podłoży i preparatów hydrożelowych zawierają się w przedziale $6,07 \leq pH \leq 7,71$.

Z analizy wielkości pól powierzchni pod krzywymi dyfuzji MCl i MS z modelowych maści (tab. 10) wynika, że obie sole morfiny uwolniły się w największych ilościach z maści sporządzonych na podłożach P3D, P4M i P4T. W pierwszym z wymienionych pod-

łoży promotorem przejścia przezskórnego jest DEA, a w dwóch pozostałych kompozycja etanoloaminy (P4M — MEA, P4T — TEA) i oksyetylenowanej lanoliny (Rokanolu LN 75 K). W ciągu 2-godzinnej bezpośredniej dyfuzji do wody najwięcej MCl uwolniło się z M3DCl, a MS z M4TS (ryc. 1).

W tabeli 11 podano wartości $Pj.u.$ pod krzywymi dyfuzji MCl i MS z badanych preparatów hydrożelowych. Z analizy porównawczej wynika, że również z hydrożeli znacznie lepiej uwalnia się MS. Wartości $Pj.u.$ pod krzywymi dyfuzji MS w warunkach *in vitro* są znacznie wyższe od wartości $Pj.u.$ pod krzywymi dyfuzji MCl. Najefektywniej MCl uwalniał się z H2Cl ($Pj.u. = 71,609 \times 10^{-3}$), a MS z H2S ($Pj.u. = 311,564 \times 10^{-3}$). Powyższe preparaty zawierały jako substancję żelującą 1% Carbopolu 980 NF.

Mniej efektywnie dyfundowały sole morfiny z hydrożeli z 1-procentową zawartością Carbopolu Ultrez 10 ($Pj.u._{H4Cl} = 61,987 \times 10^{-3}$; $Pj.u._{H4S} = 254,575 \times 10^{-3}$).

Najmniej efektywna była dyfuzja z hydrożeli zawierających glicerynę ($Pj.u._{H5Cl} = 29,456 \times 10^{-3}$; $Pj.u._{H5S} = 161,59 \times 10^{-3}$). Kinetykę dyfuzji soli morfiny z wybranych preparatów hydrożelowych (po 2-godzinnej dyfuzji) przez tomofan do wody przedstawiono na rycinie 2.

Dyskusja

Interpretację graficzną wyników badań reologicznych (rozsmarowywalności, lepkości, naprężenia ścinającego, granicy płynięcia), utraty lotnych składników oraz szybkości dyfuzji soli morfiny z wytworzonych preparatów maściowych i hydrożelowych wykonano, wykorzystując arkusz kalkulacyjny Excel z pakietu Microsoft Office 2000. Po stwierdzeniu, że wykresy dotyczą zależności liniowej ($y = a + bx$), parametry równania i współczynnik korelacji wyznaczono z linii trendu, a błąd standardowy i odchylenie standardowe z dostępnych funkcji statystycznych.

Przebieg zależności absorbancji od czasu odbiegał od linii prostej, dlatego w celu dokonania dokładniejszych obliczeń stałych szybkości uwalniania soli morfiny z powierzchni preparatów do płynu akceptorowego zastosowano program statystyczny Statgraphics Plus for Windows wersja 5.1. Metodą wielowymiarowej regresji liniowej dopasowano krzywe teoretyczne do punktów doświadczalnych. Było to potwierdzone wysoką wartością ($> 0,9$ — korelacja prawie pełna) współczynnika korelacji dla równania wykładniczego. Wyniki dotyczące poszczególnych preparatów były średnią arytmetyczną z trzech eksperymentów.

Rezultaty badań nad szybkością utraty lotnych składników z preparatów hydrożelowych wskazują, że proces ten przebiega najdynamiczniej w przypadku hydrożeli zawierających w swoim składzie glicerynę. Tradycyjnie alkohole wielowodorotlenowe (glikol propylenowy lub glicerynę) dodaje się do postaci leków przeznaczonych do stosowania zewnętrznego, między innymi w celu spowolnienia procesu utraty wody [23]. Nieoczekiwanie łatwa ucieczka wody z hydrożeli z 10-procentową zawartością gliceryny jest prawdopodobnie konsekwencją budowy przestrzennej cząsteczki gliceryny, sprzyjającej niszczeniu liniowych i rozgałęzionych asocjatów wody poprzez rozrywanie silnych wiązań wodorowych, a tym samym obniżenia entalpii parowania wody.

Opierając się na treści prawa Einsteina-Smoluchowskiego [24] opisanego równaniem:

$$D = kT/6\pi\eta r,$$

gdzie D oznacza współczynnik dyfuzji, T — temperaturę w stopniach Kelvina (K), $R/N = k$ — stałą Boltzmana, r — promień dyfundującej cząsteczki środka leczniczego, η — lepkość preparatu, można stwierdzić, że po rozsmarowaniu na skórze preparatu, w którym proces utraty lotnych składników jest bardzo szybki, a tym samym zwiększona jest lepkość (η), dyfuzja soli morfiny będzie ulegać spowolnieniu. Jednocześnie prawdopodobnie w warunkach *in vivo* wraz z utratą lotnych składników (głównie wody) z preparatu hydrożelowego będzie maleć hydrodynamiczna objętość efektywna cząsteczki morfiny i zwiększy się jej ruchliwość w wyniku zmiany strefy hydratacyjnej, co przy równoczesnym wzroście stężenia morfiny w preparacie zgodnie z prawem działania mas Guldberga-Waagego powinno spowodować wzrost kinetyki dyfuzji środka leczniczego [25].

Wbrew doniesieniom o właściwościach reopektycznych (utwardzających) anionu siarczanowego (SO_4^{2-}) [26] wodny roztwór siarczanu morfiny spowodował większy od chlorowodorku morfiny wzrost rozsmarowywalności w wyniku zmniejszenia lepkości preparatów maściowych i hydrożelowych w stosunku do wyjściowych podłoży. Efektem powyższego zjawiska była znacznie większa dostępność farmaceutyczna siarczanu z modelowych preparatów.

Wyniki badań dotyczących procesu dyfuzji soli morfiny z powierzchni wytworzonych maści i hydrożeli do płynu akceptorowego wskazują, że kinetyka uwalniania nie zależy od masy cząsteczkowej i objętości efektywnej soli morfiny. Siarczan morfiny ma niemal 2-krotnie większą masę cząsteczkową (ok.

650 u) od chlorowodorku (ok. 380 u) i większą objętość efektywną, a mimo to dyfundował w ilościach kilka, a nawet kilkanaście razy większych.

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Farmakopei Polskiej [7] substancją *pro receptura* jest chlorowodorek morfiny. Wydaje się słuszne wprowadzenie do receptury aptecznej również siarczanu, ponieważ charakteryzuje się on większą dostępnością farmaceutyczną nie tylko z badanych preparatów przeznaczonych do stosowania zewnętrznego, lecz również z innych postaci leków. Powyższą sugestię potwierdzają składy recepturowe preparatów gotowych morfiny dostępnych na rynku polskim — niemal wszystkie zawierają siarczan morfiny [27]. Stosując tę sól, można uzyskać oczekiwany efekt terapeutyczny przy mniejszym stężeniu w preparacie.

Istotne jest uzyskanie korzystniejszych parametrów reologicznych maści i hydrożeli z siarczanem morfiny — mniejszej lepkości i niższej granicy płynięcia, dzięki którym łatwo dają się wycisnąć z tuby i lekko rozsmarować na chorej, wrażliwej bólowo skórze lub błonie śluzowej.

Wnioski

1. Badane maści są układami nienewtonowskimi, plastycznolepkimi i silnie tiksotropowymi.
2. Wiskoelastyczność modelowych hydrożeli zależy od rodzaju użytego Carbopolu; większą wiskoelastycznością charakteryzują się preparaty sporządzone na bazie Carbopolu 980 NF.
3. Duży wpływ na wiskoelastyczność badanych hydrożeli ma stężenie Carbopolu (980 NF i Ultrez 10). Preparaty z 1-procentową zawartością powyższych polimerów charakteryzują się większą rozsmarowywalnością. Hydrożel H2S zawierający 1% Carbopolu 980 NF odznacza się największą rozsmarowywalnością.
4. Rodzaj soli morfiny wpływa na wiskoelastyczność i lepkość modelowych maści. Preparaty z siarczanem morfiny charakteryzują się wyższą wiskoelastycznością i niższą lepkością.
5. Nie zaobserwowano wpływu zastosowanych promotorów przejścia przezskórnego (Rokanolu LN 75 K, MEA, DEA, TEA) na wiskoelastyczność i lepkość badanych maści.
6. Szybkość utraty lotnych składników z badanych hydrożeli zależy od rodzaju i stężenia Carbopolu. Jest ona mniejsza w przypadku preparatów sporządzonych na bazie Carbopolu 980 NF (H1Cl, H1S, H2Cl, H2S). W preparatach hydrożelowych zawierających 1% Carbopolu 980 NF lub Carbopolu Ultrez 10 (H2Cl, H2S, H4Cl, H4S) proces ten przebiega znacznie wolniej.

7. Gliceryna zwiększa kinetykę utraty lotnych składników (głównie wody) z podłoża i preparatów hydrożelowych (H5, H5Cl, H5S).
8. Najkorzystniejszym promotorem przejścia przezskórnego dla chlorowodorku morfiny jest dietanoloamina, a dla siarczanu morfiny jest oksyetylenowana lanolina łącznie z trietanoloaminą.
9. Kinetyka bezpośredniej dyfuzji z powierzchni maści do wody jest większa w przypadku preparatów z siarczanem morfiny. Spośród badanych maści preparatem o największych walorach aplikacyjnych jest M4TS.
10. Siarczan morfiny znacznie lepiej dyfunduje w warunkach *in vitro* z powierzchni modelowych hydrożeli przez tomofoan do wody niż chlorowodorek morfiny — najdynamiczniej z hydrożelu H2S.

Piśmiennictwo

1. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1685–1690.
2. Stein Ch., Machelska H., Schäfer M. Peripheral analgesic and antiinflammatory effects of opioids. *J. Rheumatol.* 2001; 60: 416–424.
3. Tennant F., Moll D., DePaulo V. Topical morphine for peripheral pain. *Lancet* 1993; 342: 1047–1048.
4. Bigliardi P.L., Bigliardi-Qi M., Buechner S., Ruffli T. Expression of μ -opiate receptor in human epidermis and keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111: 297–301.
5. Krajnik M., Żylicz Z., Finley I., Łuczak J., Van Sorge A. Potential uses of topical opioids in palliative care — report of 6 cases. *Pain* 1999; 80: 121–125.
6. Twillman R.K., Long T.D., Cathers T.A., Mueller D.W. Treatment of painful skin ulcers with topical opioids. *J. Pain Symptom. Manag.* 1999; 17: 288–292.
7. *Farmakopea Polska*. Wyd. 6. 2002; 502–504: 56–58.
8. Samczewska G., Zgoda M.M., Ciałkowska-Rysz A., Kaźmierczak S.F. Wpływ parametrów reologicznych *vehiculum* (hydrozele, podłoża absorpcyjne typu w/o) na szybkość dyfuzji w warunkach *in vitro* do kompartmentu zewnętrznego siarczanu morfiny. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003; 2: 147–155.
9. Samczewska G., Zgoda M.M., Bodek K.H. Badania porównawcze dostępności farmaceutycznej chlorowodorku i siarczanu morfiny z hydrożeli przeznaczonych do stosowania zewnętrznego w opiece paliatywnej. *Farmacja Polska* 2005; 61: 481–487.
10. Rybacki E., Stożek T. Substancje pomocnicze w technologii postaci leku. *Biblioteka Farmaceuty*. Tom 7. PZWL, Warszawa 1980: 132–133, 156–159.
11. Leszczyńska-Bakal H., Marchlewska-Cela Z., Pawlak E., Dymkowska H. Badanie *in vitro* szybkości uwalniania maieinianu tymololu z różnego typu podłoży maściowych. *Farmacja Polska* 1992; 48: 599–603.
12. Piechota-Urbańska M., Zgoda M.M. Alfahydroksykwas jako promotory przejścia przezskórnego dla substancji przeciwzapalnych. *Biuletyn Kosmetologiczny* 1998; 4: 200–203.
13. Piechota-Urbańska M., Zgoda M.M. Pochodne oksyetylenowania alkoholi i kwasów tłuszczowych jako składowe formułacyjne w postaci leku i kosmetyku podawanego na skórę. *Prace Naukowe Instytutu Technologii Mechanicznej i Tworzyw Sztucznych Politechniki Wrocławskiej* 2000; 48: 3.
14. Zgoda M.M., Musiał B., Iwańczyk M. Wpływ właściwości podłoży hydrożelowych na szybkość dyfuzji niesteroidowych leków przeciwzapalnych do kompartmentu zewnętrznego w warunkach *in vitro*. *Farmacja Polska* 2003; 59: 795–802.
15. Zgoda M.M. Wpływ siarczanu gentamycyny na dostępność farmaceutyczną trokserutyny (Venorutonu) z kosmetycznych podłoży absorpcyjnych i hydrożelowych. *Pol. J. Cosmetol.* 2000; 3: 267–279.
16. Czarnecki W., Wiktorowicz M. Wpływ właściwości reologicznych maści na uwalnianie chloramfenikolu. *Farmacja Polska* 1994; 50: 409–416.
17. Górecki M. Fizykochemiczne problemy układów substancja lecznicza–polimer. *Farmacja Polska* 1998; 54: 590–592.
18. Sznitowska M., Janicki S. Promotory wchłaniania substancji leczniczych przez skórę. *Farmacja Polska* 1991; 47: 391–399.
19. Kodym A., Bujak T. Trwałość dermatologicznych maści z siarczanem neomycyny. *Postępy Dermatologii i Alergologii XVIII*. 2001; 4: 268–272.
20. Sznitowska M., Janicki S., Ruczyńska E. Wpływ właściwości fizykochemicznych substancji leczniczych na ich wchłanianie przez skórę. *Farmacja Polska* 1995; 51: 185–190.
21. *European Pharmacopoeia*. Wyd. 3. *Pharmaceutical technical procedures*. Council of Europe, Strasbourg Codex 1997: 127–135.
22. Zgoda M.M., Ogiński M. Przydatność wybranych membran dializacyjnych do oceny w warunkach *in vitro* procesu wymiany masy na granicy faz z preparatu typu hydrożel. *Pol. J. Cosmetol.* 1999; 3: 197–208.
23. Krasowska H., Krówczyński L. Podłoża maściowe w FP V. *Farmacja Polska* 1994; 50, 20: 937–942.
24. Sobczyk L., Kiszka A. *Chemia fizyczna dla przyrodników*. PWN, Warszawa 1981: 522.
25. Szmal Z.S., Lipiec T. *Chemia analityczna z elementami analizy instrumentalnej*. PZWL, Warszawa 1997: 24–26.
26. Samczewska G., Zgoda M.M. Stabilizacyjne właściwości wodnych roztworów siarczanu neomycyny. *Pol. J. Cosmetol.* 2001; 3: 182–191.
27. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlewska A. *Leki współczesnej terapii*. Wyd. 16. Split Trading Sp. z o.o., Warszawa 2003: 493–494.